

PROFIL GENETIK IODOTIRONIN DEIODENASE DAN STATUS TIROID PADA WANITA USIA SUBUR PENDERITA HIPOTIROID DAN HIPOTIROID SUBKLINIK

Genetic Profile of Iodothyronine Deiodenase and Thyroid Status in Childbearing Age Women Case on Hypothyroid and Subclinical Hypothyroid Cases

R. Agus Wibowo*¹, Sri Nuryani Wahyuningrum¹, Taufiq Hidayat¹

¹Balai Litbang GAKI Magelang

Kavling Jayan, Borobudur, Magelang 56553

*e-mail : bowougmail@gmail.com

Submitted: March 27, 2015, revised: June 19, 2015, approved: June 27, 2015

ABSTRACT

Background. Genetic variation has an important contribution to overall variation in the thyroid function test, with estimates varying from 30 to 65 %. There are three deiodenases with different physiological role. Deiodenases play a role in thyroid hormone homeostatis, development, growth and metabolic control by affecting the intracellular levels of T3 and thus gene expression on a cell specific basis. Type 1 deiodinase plays a role in hormone T3 cycle from T4 form and inactivation T3 into rT3. Polymorphism of D1 associate with fT3, fT4 and rT3 level. Type 2 deiodinase (D2) initiates thyroid hormone signaling by activating the pro hormone thyroxine (T4) to the biologically active T3 molecules. The 3 deiodenase (D3) terminates thyroid hormones action by catalyzing the inactivation of both T4 and T3 molecules. **Objective.** The aims of this study were to find polymorphism profile in iodothyronine deiodenase gene and describe its association in thyroid hormones level at hypothyroid and subclinical hypothyroid woman of childbearing age in IDD (Iodine Deficiency Disorder) endemic area. **Method.** Subject were four hypothyroid and suspect hypothyroid women. Thyroid hormones were analyzed using ELISA, while iodothyronine deiodenase polymorphism was analyzed using Polymerase Chain Reaction (PCR-RFLP) method. **Result.** The results showed polymorphism of D1-C/T were found at one subject that diagnosed with hypothyroid and two subjects with subclinical hypothyroid. But there was no polymorphism at D1 A/G and D3. Two type of polymorphisms were found in D2. Ratio of fT3/fT4 in hypothyroid subject was higher than others. **Conclusion.** Polymorphism was found in iodothyronine deiodenase gene. Polymorphism at iodothyronine deiodenase will increase fT3/fT4 ratio in hypothyroid subject.

Keywords: fT3/fT4 ratio, iodothyronine deiodenase, polymorphism, thyroid hormones.

ABSTRAK

Latar belakang. Variasi genetik mempunyai kontribusi pada semua variasi di fungsi tiroid pada masing masing individu dengan kemungkinan 30 persen sampai 65 persen. Terdapat tiga deiodenases yang mempunyai perbedaan peranan fisiologis. Gen deiodenasi berperan dalam homeostatis, pertumbuhan dan perkembangan dan kontrol metabolis dengan mengaktifkan T3 intraseluler dan ekspresi gen pada target sel yang spesifik. Deiodinase 1 (D1) berperan dalam siklus produksi hormon T3 aktif dari T4 dan menginaktifkan T3 menjadi bentuk rT3. Polimorfisme D1 berhubungan dengan kadar fT3, fT4 dan rT3. Tipe 2 berfungsi untuk mengaktifkan pro-hormon tiroksin (T4) ke bentuk aktif T3. Tipe 3 berfungsi untuk menghentikan aktivitas hormon tiroid dengan mengkatalisasi penginaktifan T4 dan T3. **Tujuan.** Studi ini bertujuan untuk mengetahui adanya polimorfisme gen iodotironin deiodenasi serta

gambaran hubungannya dengan kadar hormon tiroid pada wanita usia subur (WUS) yang menderita hipotiroid dan hipotiroid subklinik di daerah endemik GAKI. **Metode.** Subjek adalah penderita hipotiroid dan hipotiroid subklinik yang berjumlah empat orang. Pemilihan subjek berdasarkan tapisan TSH dan fT4. Analisis hormon tiroid menggunakan metode *enzyme linked immunosorbent assay* (ELISA), sedangkan polimorfisme iodotironin deiodenase dianalisis dengan metode *polymerase chain reaction restriction fragment length polymorphism* (PCR RFLP). **Hasil.** Penelitian menunjukkan bahwa terdapat polimorfisme pada gen D1-C/T pada satu subjek hipotiroid dan dua subjek hipotiroid subklinik. Polimorfisme juga ditemukan pada D2 sedangkan pada D1A/G dan D3 tidak ditemukan polimorfisme. Ratio fT3 /fT4 pada subjek yang menderita hipotiroid lebih tinggi dibandingkan dengan subjek hipotiroid subklinik. **Kesimpulan.** Terdapat polimorfisme pada gen iodotiroin deiodenase. Variasi genetik pada iodotironin deiodenase meningkatkan rasio fT3 /fT4 pada subjek hipotiroid.

Kata kunci: rasio fT3 /fT4, iodotironin deiodenase, polimorfisme, hormon tiroid.

PENDAHULUAN

Hormon tiroid berperan penting dalam perkembangan, pertumbuhan dan metabolisme tubuh manusia, khususnya otak.¹ Apabila tubuh kekurangan iodine dan terjadi dalam kurun waktu yang lama, maka akan timbul gejala yang disebut gangguan akibat kekurangan iodine (GAKI). Kekurangan iodine menyebabkan kelenjar tiroid tidak dapat memenuhi kecukupan hormon tiroid dalam tubuh. Dampak yang paling terlihat adalah adanya kretinisme, selain itu juga menyangkut masalah kesehatan masyarakat yang lebih luas yaitu kerusakan otak, retardasi mental dan berkurangnya kapasitas kognitif pada anak yang bersifat ireversibel.² Spektrum GAKI pada orang dewasa yaitu dapat mengakibatkan hipotiroid, gondok, gangguan fungsi mental.³ Hipotiroid dapat menyebabkan turunnya metabolisme tubuh sehingga terjadi perubahan karakteristik pada fungsi sistem organ antara lain melambatnya fisik, aktivitas mental dan fungsi pada hampir keseluruhan sistem organ⁴, atau bisa dikatakan terjadi penurunan produktivitas tubuh.

Iodine adalah komponen esensial untuk pembentukan hormon tiroid. Ada

dua tahapan untuk memastikan bahwa ketersediaan iodine di dalam kelenjar tiroid tersedia untuk biosintesis hormon tiroid. Tahap yang pertama adalah pengaktifan transpor membran oleh gen *sodium iodide symporter* (NIS) untuk mengakumulasi iodine di dalam sel tiroid. Tahap kedua yaitu daur ulang iodine melewati tahapan deiodinasi oleh moniodotirosine dan diiodotirosine yang merupakan produk utama dari sintesis hormon tiroid.^{5,6}

Iodotironin deiodinase merupakan enzim yang mengatur regulasi aktivitas hormon tiroid. Enzim ini berperan dalam pengaktifan prekursor hormon tiroid dalam bentuk tiroksin (T4) menjadi bentuk aktif triiodotironin (T3), melalui pengurangan gugus spesifik iodine dari molekul prekursor T4. Selain itu juga berperan dalam inaktivasi hormon tiroid dengan mengubah hormon T3 menjadi bentuk *reverse* T3 (rT3) apabila jumlah di dalam tubuh sudah mulai berlebih. Iodotironin deiodinase terdiri dari 3 tipe yaitu deiodinase 1, 2, dan 3 (D1, D2, dan D3).^{7,8} D1 terletak di region kromosom satu yang terdiri dari empat exon yaitu di 1p32-33. Ada dua segmen polimorfisme pada D1 yang sering diteliti yaitu D1 C/T pada

posisi 789 (C789T) dan D1 A/G pada posisi 1814 (A1814G). D2 terletak pada posisi kromosom 14q24.2-q24.3 dan polimorfisme D2 A/G terletak pada posisi 92 (A92G) dan D3 terletak pada kromosom 14q32, polimorfisme D3 T/G pada posisi 1546 (T1546G).^{9,10} D1 memegang kunci dalam siklus produksi hormon T3 aktif dari bentuk T4 dan menginaktifkan T3 menjadi bentuk rT3. D1 terutama terdapat dalam hati, ginjal dan kelenjar tiroid. Deiodinasi oleh D1 dapat terjadi pada sisi dalam dan luar cincin T4, keberadaannya penting dalam mensuplai sirkulasi T3 di kelenjar perifer.^{9,10}

Gen D1 berhubungan dengan rasio sirkulasi *free* T3 atau *free* T4 (fT3/fT4), kadar fT3 dan fT4¹¹. Polimorfisme alel C terdapat di intron 3, rs 2235544 pada gen D1 berhubungan dengan peningkatan rasio fT3 atau fT4, penurunan kadar fT4 dan rT3, serta adanya tren peningkatan fT3. Diduga alel C ini dapat meningkatkan fungsi D1. Peningkatan aktivitas D1 dapat menyebabkan peningkatan konversi fT4 menjadi fT3, rT3 menjadi T2, yang mengakibatkan penurunan T4 dan rT3 serta peningkatan T3.¹² Dalam studi sebelumnya disebutkan bahwa polimorfisme pada gen D1 berhubungan dengan kadar fT4, rT3 dan fT3.^{9,12}

Deiodinasi D2 berperan penting dalam regulasi bioktivitas hormon tiroid di beberapa jaringan seperti pada liver, ginjal, dan usus intestinum. D2 diotot rangka dimungkinkan juga berperan dalam produksi triiodotironin (T3). Ketersediaan T3 terutama diregulasi oleh 3 seleionides yang berbeda (D1-D3). Tipe D3 berfungsi untuk menghentikan aktivitas hormon tiroid dengan mengkatalisasi penginaktifan T4 dan T3.^{13,14}

Pada seseorang yang sehat, parameter pemeriksaan serum tiroid secara substansi menunjukkan variasi antar individu walaupun masih dalam rentang normal, bersama dengan faktor lingkungan, faktor genetik berkontribusi secara bermakna terhadap variasi hasil tes fungsi tiroid yang dilakukan antar individu.

Polimorfisme adalah variasi yang sering muncul pada urutan nukleotida di dalam genom yang keberadaannya paling sedikit 1 persen di populasi. Polimorfisme ini berperan penting dalam menentukan variasi hasil tes fungsi tiroid serum antar individu. Variasi genetik tersebut tidak hanya berefek pada serum tetapi juga bioktivitas hormon tiroid.¹⁵

Penelitian mengenai variasi gen iodotironin deiodinase di Indonesia masih sangat jarang dilakukan, terutama pada populasi yang tinggal di daerah endemik GAKI. Studi ini bertujuan untuk mengetahui karakteristik polimorfisme gen iodotironin deiodinase pada subjek hipotiroid primer dan hipotiroid sub klinik.

METODE

Subjek adalah wanita usia subur (WUS) yang menderita hipotiroid dan hipotiroid subklinik berdasarkan indikator TSH dan fT4, satu subjek positif terdiagnosis hipotiroid dan 3 subjek hipotiroid subklinik. Selanjutnya keempat subjek penelitian akan ditindaklanjuti dengan pemeriksaan parameter hormon tiroid yang lain yaitu T4, T3 dan fT3. Penapisan dan pemeriksaan lanjutan dilakukan setelah menandatangani lembar persetujuan.

Analisis biokimia darah meliputi kadar hormon TSH (μ IU/mL), fT3 (pg/mL), fT4 (ng/dL), T3 (ng/dL), dan T4 (ng/

dL) menggunakan metode *enzyme linked immunosorbent assay* (ELISA) dari Human (Germany). Pengambilan darah pada subjek melalui pembuluh vena tangan sebanyak 3 cc, kemudian diambil serumnya.

Isolasi DNA dilakukan pada sedian 2 ml darah menggunakan Kit Thermo Scientific (EU Lithuania). Setelah proses isolasi, sampel DNA diencerkan hingga konsentrasi 50 ng/L (stok) dan 10 ng/ μ L (*work solution*). Untuk memastikan adanya DNA pada sampel, dicek dengan

spektrofotometer λ 260/280 nm. *Polymerase chain reaction* (PCR) menggunakan PCR kit Thermo Scientific (UE Lithuania) dan sepasang primer (Tabel 1).⁹

Prosedur RFLP digunakan untuk melihat adanya polimorfisme pada iodo-tironin deiodenase. Produk PCR dipotong dengan menggunakan enzim endonuklease restriksi (tabel 1). Produk PCR hasil pemotongan kemudian di elektroforesis dalam 2 persen agarose pada 100 Volt selama 45 menit.

Tabel 1. Kondisi PCR-RLFP^{9,13,14}

Primer			Temperatur Annealing	Enzim Restriksi
D1a C/T	Fw	5'-GAACTTGATGTGAAGGCTGGA-3'	54°C	<i>BclI</i>
	Rv	5'-TAACCTCAGCTGGGAGTTGTTT-3'		
D1b A/G	Fw	5'-CAACAGAGTCATCTAGAAGGGA-3'	48°C	<i>SpeI</i>
	Rv	5'-CACATTAAACATGTAACATAG-3'		
D2-A/G	Fw	5'-GATAGTAAAGAATAACAGCCTTGGCT-3'	58°C	<i>RsaI</i>
	Rv	5'-CAGCTATCTTCTCCTGGATACCA-3'		
D3 T/G	Fw	5'-CTGGTAGGGGAAGTGATCTCG-3'	60°C	<i>BssSI</i>
	Rv	5'-GCCAATGCCTCTCAAGCTATC-3'		

Data polimorfisme dan kadar hormon tiroid (T3, T4, fT3 dan fT4) dianalisis secara deskriptif untuk melihat gambaran pada masing-masing subjek.

HASIL

Subjek penelitian adalah wanita usia subur yang bertempat tinggal di daerah *replete* GAKI di Kecamatan Samigaluh, Kabupaten Kulon Progo, Yogyakarta. Berikut ini adalah karakteristik subjek penelitian (Tabel 2). Data karakteristik subjek pada tabel 2 menunjukkan bahwa subjek adalah ibu rumah tangga menikah dengan status gizi yang ideal (kisaran nilai IMT normal), kecuali subjek pertama dengan IMT yang melebihi kisaran nor-

mal/*overweight*. Kondisi subjek pertama secara biokimia adalah hipotiroid primer (fT4 rendah, TSH tinggi) yang salah satunya ditandai dengan adanya kenaikan nilai IMT.¹⁷ Namun dilihat dari angka BMR subjek pertama hampir sama dengan subjek lainnya. Selain dipengaruhi oleh kadar hormon tiroid, nilai IMT dan BMR juga dipengaruhi oleh jenis kelamin, umur, dan aktivitas fisik.¹⁸

Penggunaan kontrasepsi pada subjek meliputi kontrasepsi hormonal, non hormon. Subjek pertama dan kedua menggunakan kontrasepsi hormonal dan subjek ketiga menggunakan kontrasepsi non hormonal sedangkan subjek keempat tidak menggunakan kontrasepsi (tabel 2).

Tabel 2. Karakteristik Subjek Penelitian

Variabel	Subjek 1	Subjek 2	Subjek 3	Subjek 4	Nilai Normal
Umur (tahun)	45	45	34	34	-
Status pernikahan	Menikah	Menikah	Menikah	Menikah	-
Pendidikan	SD/ Sederajat	SMA/Sederajat	SMA/Sederajat	SMA/Sederajat	-
Angka Metabolisme Basal/Basal Metabolic Rate^a	1126.2	1031.4	1117.8	1164.6	-
Indek Massa Tubuh (IMT)^b	25.32	19.51	21.70	23.28	18.5-25
Jumlah Kalori/hari (Kkal)	1448.5	1344.4	1477.1	1579.4	1800
Penggunaan Kontrasepsi	Pil	Non Hormonal	Suntik	Tidak menggunakan	-
Diagnosis Biokimia					
TSH (µIU/mL)	28.63	24.15	4.66	4.55	0.3-4.0
ft4 (ng/dL)	0.6	1.35	1.42	1.14	0.8-2.0
T4 (ng/dL)	5.26	8.51	11.51	11.18	4.8-11.6
ft3 (pg/mL)	1.86	2.47	2.01	1.82	1.4-4.2
T3 (ng/dL)	1.76	1.33	1.57	1.61	0.69-2.02
Rasio ft3/ft4^c	3.1	1.82	1.41	1.59	
Rasio T3/T4^d	0.3.	0.16	0.14	0.15	
Goiter^e	Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada	
Tipe Polimorfisme					
D1a	C/T	C/T	C/T	C/C	
D1b	A/A	A/A	A/A	A/A	
D2	G/G	A/G	G/G	A/G	
D3	T/T	T/T	T/T	T/T	

- a Angka Metabolisme basal/Basal Metabolic rate (BMR) adalah kebutuhan energi minimal yang dibutuhkan tubuh untuk menjalankan proses tubuh yang vital
- b Indek massa tubuh/ Body Mass Index (BMI) adalah adalah nilai yang diambil dari perhitungan antara berat badan (BB) dan tinggi badan (TB) seseorang. IMT merupakan indikator yang paling sering digunakan dan praktis untuk mengukur tingkat populasi berat badan(WHO yang dimodifikasi untuk indonesia).¹⁶
- c Perbandingan kadar T3 bebas (ft3) dan Kadar T4 bebas (ft4)
- d Perbandingan kadar triiodotironin (T3) dan Kadar Thyroxin(T4)
- e Pembesaran kelenjar tiroid; NA : Not available

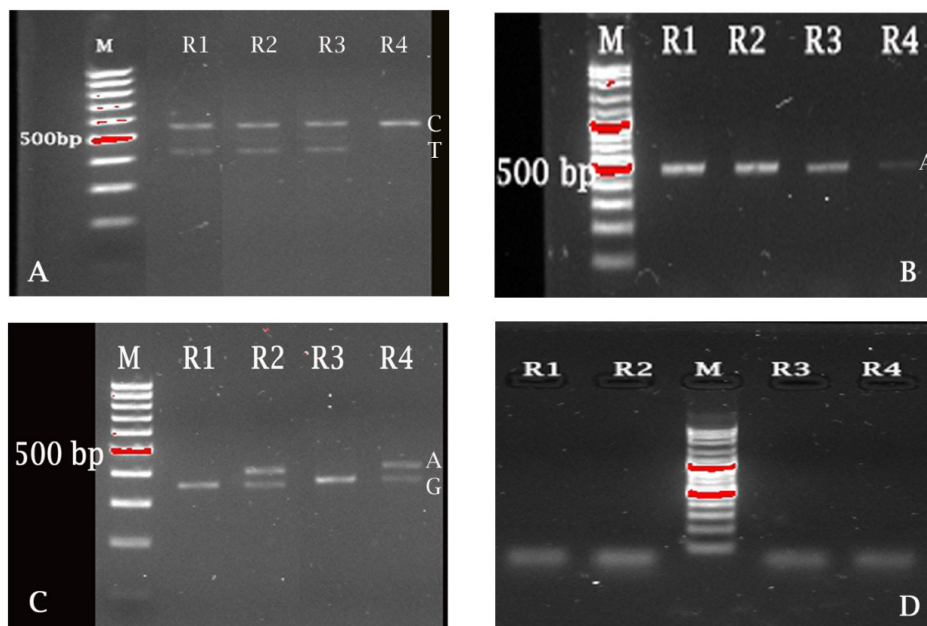
Penggunaan kontrasepsi hormonal berpengaruh terhadap fungsi tiroid. Sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Kumorowulan¹⁹ di Kabupaten Magelang menyatakan bahwa kontrasepsi hormonal ikut berpengaruh pada fungsi

tiroid dimana pada kelompok yang menggunakan kontrasepsi hormonal (estrogen atau progesteron) cenderung untuk menderita hipotiroid. Namun penelitian mengenai kontrasepsi hormonal yang dilakukan Mirdatillah²⁰ pada wanita usia subur tidak

berhubungan dengan kadar TSH darah. Berdasarkan indikator kadar TSH dan fT4, subjek pertama didiagnosis hipotiroid primer (kadar TSH tinggi, fT4 rendah), sedangkan subjek 2, 3 dan 4 hipotiroid subklinis (kadar TSH tinggi, fT4 normal). Hormon TSH dan fT4 digunakan sebagai indikator utama untuk mendiagnosis status tiroid. Sedangkan dilihat dari kadar T3, T4 total (hormon tiroid yang terikat protein) dan fT3 pada semua subjek berada pada kisaran normal. Kadar T3, T4 dan fT3 digunakan untuk mengkonfirmasi status tiroid.

Nilai rasio fT3/fT4 dan T3/T4 paling tinggi terdapat pada subjek pertama yang

menderita hipotiroid primer. Meskipun secara biokimia status subjek hipotiroid primer dan subklinis, namun tidak ada yang mengalami pembesaran kelenjar tiroid/goiter. Kondisi kadar TSH yang tinggi diikuti dengan rendahnya kadar fT4 secara terus-menerus (kronik) dapat menstimulasi kelenjar tiroid secara berlebihan, sehingga menyebabkan pembesaran epitelium kelenjar tiroid^{21,22}, namun dalam penelitian ini tidak ditemukan pembesaran kelenjar tiroid pada subjek. Hal ini bisa berarti bahwa kondisi hipotiroid yang dialami subjek belum bersifat kronik/lama.



A. PCR-RFLP D1a C/T, PCR produk pada 565 bp. Inkubasi dengan enzim restriksi *BclI* menghasilkan dua fragmen 565 dan 434 (D1a T-allele); **B.** PCR-RFLP D1b A/G. Tidak terdapat polimorfisme pada D1b dengan inkubasi enzim restriksi *SpeI*; **C.** PCR-RFLP D2 A/G, PCR produk pada 440 bp dan inkubasi dengan enzim restriksi *RsaI* menghasilkan dua potongan 440bp dan 360 bp (D2 G-allele); **D.** PCR menggunakan primer *mismatch*, PCR produk menunjukkan primer tidak melekat pada SNP sehingga variasi genetik tidak ditemukan. Subjek 1 mempunyai heterozygous pada D1a C/T; Subjek 2 mempunyai heterozygous pada D1a C/T dan D2 AG; Subjek 3 mempunyai heterozygous pada D1a C/T; Subjek 4 mempunyai heterozygous pada D2 A/G.

Gambar 1. *Polymerase Chain Reaction Restriction Fragment Length Polymorphism (PCR-RFLP)* pada Empat Subjek

Ada dua macam variasi genetik pada D1a pada posisi 785 (GI 4557521; rs 11206244) yaitu C/T pada subjek 1, 2, 3 dan variasi C/C pada subjek 4. Pada D1b pada posisi 1814 (rs 12095080) hanya terdapat satu variasi yaitu A/A. Variasi genetik pada D2 pada posisi 92 (GI 13654872; rs 225014) ada dua yaitu G/G pada subjek1, 3 dan A/G pada subjek2, 4. Pada D3 tidak terdapat variasi genetik pada posisi 1546 (GI 4503334).

PEMBAHASAN

Penelitian ini menganalisis polimorfisme gen iodotironin deiodinase yang berperan dalam menentukan variasi kadar faali hormon tiroid, yaitu mengatur sintesis T4 menjadi T3 (aktivasi) dan rT3 (inaktivasi), sehingga kadar hormon tiroid selalu dalam keadaan yang seimbang. Saat ini dipercayai bahwa setiap individu mempunyai sistem pengaturan yang spesifik terhadap fungsi hormon tiroid terhadap dirinya, dan faktor genetik dipercayai berperan dalam mekanisme ini.^{7, 8, 15}

Tiga enzim deiodenase (D1, D2, D3) mempunyai peranan yang penting dalam mengatur kadar hormon tiroid baik di kelenjar tiroid maupun di jaringan lainnya.^{7, 8} Aktivitas dari ketiga deiodenase ini sangat penting dalam pemeliharaan hormon tiroid dalam berbagai kadar di jaringan yang berbeda, tingkat penyakit yang berbeda dan tahapan yang berbeda. Ketiga deiodenase tersebut mengatur mekanisme keseimbangan hormon tiroid dengan meningkatkan hormon aktif T3 dan prohormon T4, dengan jalan mengaktifkan konversi T4 menjadi T3 dan menginaktivasi T4 menjadi rT3 dan diiodotironin (T2).^{7, 8, 15}

Polimorfisme pada iodotironin deiodenase terjadi di 3'UTR (*Un-translated region*). Dalam penelitian ini, subjek yang menderita hipotiroid primer mempunyai rasio fT3/fT4 dan T3/T4 lebih tinggi di banding dengan subjek yang mengalami hipotiroid subklinis (tabel 2). Berdasarkan variasi gen D1 C/T, subjek 1, 2 dan 3 memiliki alel heterozigot CT, sedangkan subjek 4 dengan alel homozigot CC. D1 memiliki dua peran yaitu aktivasi T4 menjadi T3, dan menginaktivasi T4 menjadi rT3.²³ Berdasarkan penelitian Maia, *et al*²³ keberadaan alel T pada D1 C/T (memiliki frekuensi 34%) berperan meningkatkan ratio T3/rT3, dan meningkatkan kadar rT3 sebanyak 2 ng/dl dalam plasma. Dalam penelitian Peeters, *et al*¹⁴ disebutkan bahwa alel C pada D1 berkorelasi dengan peningkatan rasio fT3 /fT4. Frekuensi yang sedikit dari alel G pada D1 A/G (frekuensi 3-10%) berhubungan dengan rendahnya rT3/T4 dan tingginya rasio T3/rT3. Pada penelitian ini rT3 tidak diukur dan merupakan kelemahan dari penelitian ini. Dalam beberapa studi dijelaskan bahwa dua SNP dari D1 gen D1 C/T dan D1 A/G berhubungan dengan serum rT3.^{9, 12, 14, 23, 24}

Variasi D1 A/G tidak ditemui pada keempat subjek penelitian. Dalam penelitian sebelumnya, D1 A/G tidak berhubungan dengan perubahan hormon tiroid, namun berhubungan dengan rasio rT3/T4. Hal ini bisa disebabkan karena metabolisme aktivasi T4 menjadi T3 tidak hanya oleh D1, namun juga oleh D2. Selain itu jalur metabolisme T3 juga dipengaruhi oleh glukoronidase dan sulfanasi.^{23, 24, 25} Pada pasien hipotiroid, aktivitas D1 memegang kunci dalam aktivasi T4 dan menaikkan serum T3. Kondisi hipotiroid

ditandai dengan kenaikan plasma TSH berhubungan dengan serum T4 dan secara umum tidak merubah T3, hal ini merupakan gambaran awal dari kekurangan iodium ringan yang berarti merupakan tahapan awal dari hipotiroid primer.²³

Pada saat ini telah banyak dipublikasikan penelitian mengenai iodotironin deiodenase dan pengaruhnya terhadap fungsi tiroid. Polimorfisme pada D1 (rs 11206244, rs 12095080 dan rs2235544) secara konsisten berhubungan dengan kenaikan kadar hormon tiroid (terutama T3) di populasi yang berbeda, namun tidak berhubungan dengan serum TSH.^{9,11,13,14,15,25,26} Namun dalam studinya, polimorfisme D1 dan D3 tidak berhubungan dengan level serum tiroid.^{9,11,26}

D1 rs 2235544 pada intron 3 merupakan genetik marker yang berhubungan dengan konsentrasi fT4 menjadi fT3 tanpa menaikkan konsentrasi TSH. Dua SNP gen D1, rs 2235544 dan rs 11206244 berhubungan dengan rasio fT3/fT4 dan SNP yang sama berhubungan dengan fT3, rT3 dan fT4 level tetapi tidak TSH.¹¹ Pengaruh dari rs 2235544 pada hormon tiroid konsisten dengan alel C yang berhubungan dengan aktivitas enzimatis dengan menaikkan rasio fT3/rT3 dan menurunkan fT4 dan rT3 pada populasi secara umum maupun pada populasi yang mendapatkan terapi hormon tiroid.¹¹ Deiodinase 2 mempunyai peran dalam aktivasi T4 menjadi T3. Dalam penelitian ini terdapat polimorfisme gen

D2 A/G pada masing-masing subjek. Dalam studi Van der Deure, *et al*.¹⁵ disebutkan bahwa polimorfisme gen D2 berhubungan dengan gejala klinis disfungsi tiroid seperti osteoarthritis,

retardasi mental di daerah kekurangan iodium. D2 tidak berpengaruh terhadap kadar TSH. D2 berperan pada mekanisme pengaturan negatif (*negative feedback regulation*).¹⁵ Berbeda dengan D1 yang mempunyai 2 peran dalam aktivasi dan inaktivasi hormon tiroid, D2 hanya berperan dalam aktivasi T4 menjadi T3. Sedangkan D3 berperan dalam inaktivasi hormon tiroid, mengubah T4 menjadi bentuk inaktif rT3.¹¹⁻¹² Paradigma modern dari aktivitas hormon tiroid yang saat ini dikenal bahwa D2 dan D3 mempunyai peranan yang berlawanan yaitu saling meniadakan.¹⁵

D3 dapat ditemukan di otak, plasenta, kulit dan jaringan janin yang berfungsi untuk inaktivasi T4 dan T3 dengan mengkatalisasi konversi menjadi rT3.¹⁵ Kenaikan katabolisme hormon tiroid dengan menaikkan aktivitas dari D3 sehingga mengakibatkan kondisi hipotiroid. D3 berperan dalam reaktivasi hormon tiroid pada penderita tumor di jaringan. Aktivitas D3 juga ikut dipengaruhi oleh adanya terapi farmakologi semisal terapi hormon tiroid.¹⁵

Penemuan marker tentang peningkatan T3 dan T4 dapat membantu untuk menjawab pertanyaan mengenai aksi dari hormon tiroid di manusia. T3 adalah hormon aktif yang terikat pada reseptor hormon tiroid. Variasi rasio T3/T4 di sirkulasi mempunyai berbagai efek yang berbeda di jaringan yang berbeda dengan potensi pengaruhnya yang sangat luas dari parameter biologi yang penting seperti berat badan, lemak, ritme jantung, metabolisme tulang, perkembangan sistem syaraf pusat dan perkembangan psikologi, rasio fT3/fT4 berhubungan dengan BMI.^{11,12}

Pada subjek 1 dengan hipotiroid primer ditandai dengan kadar TSH yang tinggi dan fT4 yang rendah, ternyata mempunyai IMT yang melebihi kisaran normal. Hormon tiroid mempunyai hubungan dengan IMT dan BMR. Pada pasien hipotiroid, IMT akan meningkat. Beberapa penelitian yang pernah dilakukan oleh Hoogwerf dan Nutall²⁷ dan Milionis dan Milionis²⁸ menyatakan bahwa kondisi hipotiroid meningkatkan berat tubuh sedangkan hipertiroid menurunkan berat tubuh, sedangkan penelitian lain menunjukkan tidak ada hubungan antara IMT dan fungsi tiroid pada eutiroid dan hipotiroid subklinik.²⁸ Dalam penelitian lainnya disebutkan bahwa, BMI berkorelasi positif dengan serum TSH, berkorelasi negatif dengan fT4 dan tidak berhubungan dengan fT3.²⁹ Penelitian lain juga menunjukkan hasil yang berbeda dimana tidak ada hubungan antara fungsi tiroid dengan BMI pada kondisi eutiroid atau pasien hipotiroid subklinik.²⁸⁻³⁰ BMR pada beberapa penelitian menunjukkan mempunyai hubungan dengan IMT dan *fat free mass* (massa lemak bebas).³¹ BMR dapat dijadikan sebagai alternatif *gold standard* baru untuk mendiagnosa gejala awal hipotiroid. Nilai BMR yang sangat rendah identik dengan hipotiroidisme.^{32,33}

KESIMPULAN

Polimorfisme deiodinase pada subjek hipotiroid primer dan subklinik terdapat pada gen D1 C/T dan D2 A/G. Subjek hipotiroid primer dicirikan dengan kadar TSH tinggi, fT4 rendah, rasio fT3 / fT4 dan T3/T4 yang tinggi.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Tim Pakar Risbin Iptekdok 2013 Badan Litbangkes, subjek penelitian, Petugas Kesehatan Puskesmas Samigaluh 1, Dinas Kesehatan Kabupaten Kulon Progo dan Catur Wijayanti.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hetzel BS and Clugston GA. Modern Nutrition in Health and Disease 9th ed. Iodine. Wolter Kluwer Comp. Philadelphia; 1999.
2. WHO. *Assessment of Iodine Deficiency Disorders and Monitoring their Elimination*. Geneva: WHO; 2001.
3. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanich JI, et al. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adult: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologist and the American Thyroid Association. *Thyroid* .2012; 22(12):1200-1235.
4. Utiger, RD. Endocrinology and Metabolism 4th ed. McGraw-Hill Inc: New York; 2001.
5. Dai G, Levy O, Carrasco N. Cloning and Characterization of The Thyroid Iodide Transporter. *Nature*. 1996; 379: 458-460.
6. Moreno JC, Klootwijk W, van Toor H, Pinto G, D'Alessandro M, Leger A, Goudie D, Polak M, Gruters A, Visser TJ. Mutation in the Iodothyronine Deiodenase Gene and Hypothyroidism. *N Engl J Med*. 2008; 358:1811-1818.
7. Bianco AC, Kim BW. Deiodinase : Implications of the Local Control of Thyroid Hormone Action. *The J of Clinical Investigation*. 2006;116 (10): 2571-2579.

8. Gereben BA, Zeold M, Dentice D, Salvatore, Bianco AC. Activation and Inactivation of Thyroid Hormone by Deiodinases : Local Action with General Consequences. *Cell. Mol. Life. Sci.* 2008; 65: 570-590.
9. Peeters RP, van Toor H, Klootwijk W, de Rijke YB, Kuiper GGJM, Uitterlinden AG, et al. Polymorphism in the Thyroid Hormones Pathway Genes Are Associated with Plasma TSH and Iodothyronine Levels in Healthy Subjects. *The J Clin Endocrinology and Metabolism.* 2004; 88 (6): 2880-2888.
10. Bianco AC, Salvator D, Gereben B, Berry MJ, Larsen PR. Biochemistry, Cellular and Molecular Biology and Physiological Roles of the Iodothyronin Selenodeiodinases. *Endocr Rev.* 2002; 23: 38 – 89.
11. Panicker V, Cluett C, Shields B, Murray A, Parnell KS, Perry JR. A Common Variation in Deiodinase I Gene DIO1 is Associated with the Relative Levels of Free Thyroxine and Triiodothyronine. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:3075-81.
12. Panicker V. Genetics of thyroid function and disease. *Clin Biochem Rev.* 2011; 32: 167-175.
13. Peeters RP, Van den Beld AW, Attalki H, Toor H, de Rijken YB, Kuiper GG, et al. A New Polymorphism in The Type II Deiodenase Gene is Associated with Circulating Thyroid Hormones Parameters. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005; 289: E75-E81.
14. Peeters RP, van der Deure WM, Visser TJ. Genetic Variation in Thyroid Hormones Pathway Genes; Polymorphism in the TSH Receptors and The Iodothyronine Deiodenase. *Eur J Endocrinol.* 2006;155:655-662.
15. Van der Deure WM, Medici M, Peeters RP, Visser TJ. Genetic Influence on Thyroid Function Test. GA Bent (ed). *Thyroid Function Testing.* Springer Science+Business Media. Springer New York Dordrecht Heidelberg London. 2010. pp 21-43.
16. WHO. 2006. Global Database on Body Mass Index. <http://apps.who.int/bmi/diakses> tanggal 23 januari 2015.
17. Poplawska KA, Siewko K, Telejko B, Kosciuszko ZM, Hryniewicka J, Szelachowska, et al. Body Mass Analysis in Patient With Hashimoto Thyroiditis. *Prog Health Sci.* 2014; Vol 4.no 1 pp18-23.
18. Solanki A, Bansal S, Jindal S, Saxena V, Shukla US. Relationship of Serum Thyroid Stimulating Hormone with Body Mass Index in Healthy Adult. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism.* 2013; Vol 17 Suppl 1: 167-169.
19. Kumorowulan S, Saidin S, Mulyantoro DK, Samsudin M, Mucherdiyaningsih, Supadmi S. Hubungan Penggunaan Kontrasepsi Hormonal Dengan Nilai TSH dan T4 Pada Wanita Pasangan Usia Subur di Daerah Endemik Gondok. *PGM.* 2004; 27(2): 17-24.
20. Mirdatillah D. Hubungan Kontrasepsi Hormonal, Pola Konsumsi Iodin dan Goitrogenik dengan Nilai Thyroid

- Stimulating Hormone (TSH) (Studi Pada Wanita Usia Subur di Klinik Balai Penelitian dan Pengembangan Gangguan Akibat Kekurangan Iodium Magelang. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*, 2012;1(2):554-571.
21. Theodoropoulou A, Vagenakis AG, Makri M, Markou KB. Thyroid Hormone Synthesis and Secretion in Humans After 80 milligrams of Iodine for 15 Days and Subsequent Withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; (92): 212-4.
 22. Kahaly G, Dienes HP, Beyer JR, Hommel G. Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Trial of Low Dose Iodide in Endemic Goiter. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; (82): 4049–4053.
 23. Maia AL, Goemann IM, Meyer ELS, Wajner SM. Type 1 Iodithyronine Deiodinase in Human Physiology and Disease. *J. of Endocrin*. 2011;.209: 283- 297.
 24. Van der Deure WM, Hensen PS, Peeters RP, Uitterlinden AG, Fenger M, Kyvik KO, et al. The Effect of Genetic Variation in the Type 1 Deiodinase Gene on the Interindividual Variation in Serum Thyroid Hormone Levels: an Investigation in Healthy Danish Twins. *Clin EndocrinJ*. 2009;70: 954 – 960.
 25. De Jong FJ, Peeters RP, Den Heijer T, Van der Deure WM, Hofman A, Uitterlinden AG et al. The Association of Polymorphism in Type 1 and 2 Deiodinase Gene with Circulating Thyroid Hormone Parameters and Athopy of the Medical Temporal Lobe. *J. of Clin Endocrin and Met* 2007;92: 636-640.
 26. Dayan CM, Panicker V. Novel Insight into Thyroid Hormones from the Study of Common Genetic Variation. *Nat Rev Endocrinol*. 2009; 5:211-218.
 27. Hoogwerf BJ, Nuttal. Long Term Weight Regulation in Treated Hyperthyroid and Hypothyroid Subject. *American Journal of Medicine* .1984; vol 76 (6) pp 963-970.
 28. Milionis A, Milionis C. Correlation Between Body Mass Index and Thyroid Function in Euthyroid Individual in Greece. *ISRN Biomarkers*. Hindawi Publishing Corporation. 2013.
 29. Knudsen N, Laurberg P, Rasmussen LB, Bulow I, Perrild H, Ovesen L et al. Small Differences in Thyroid Function may be Important for Body Mass Index and the Occurrence of Obesity in the Population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90 (7): 4019-4024.
 30. Gilkar SA, Lone SU, Khan JA. Assosiation Between Thyroid Function and Body Mass Index in Normal Population. *Al Ameen J Med Sci* 2011; 4 (3): 254-262.
 31. Meunier N, Beattie JH, Ciarapica D, O'Connor JM, Sanches MA, Taras A, Coundray C, Polito A. Basal Metabolic Rate and Thyroid Hormones of Late middle-aged and Older Human Subject: the ZENITH Study. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2005; s9, Suppl 2, s53-s57.
 32. Boothby WM, Sandiford I, Normal Values of Basal or Standart Metabolism. A Modification of the Dubois Standart. *Am J Physiol*. 1929.90: 290-291.

33. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanich JI et al. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adult: cosponsored

by the American Assosiation of Clinical Endocrinologist and the American Thyroid Assosiation. *Thyroid*. 2012;22(12):1200-1235.